

European Patent No. 0,003,999 A3

Translated from German by the Ralph McElroy Co., Custom Division
P. O. Box 4828, Austin, Texas 78765 USA

Code: 393-7993

EUROPEAN PATENT NO.: 0,003,999 A3
EUROPEAN PATENT OFFICE

Int. Cl. ² :	A 01 N 9/20 A 61 L 13/00 C 11 D 3/48
Application No.:	79100525.9
Filing Date:	February 22, 1979
Date of Publication of the Application:	September 19, 1979 Patent Bulletin 79/19
Priority:	
Date:	March 2, 1978
Country:	West Germany
No.:	2808865
Date of Application of the Search Report:	October 17, 1979
Designated Contracting States:	DE, FR, GB, IT, NL

MICROBICIDAL AGENT BASED ON ALKYLDIGUANIDINIUM SALTS

Applicant:	Hoechst AG Central Patent Department P. O. Box 80 03 20 D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)
------------	---

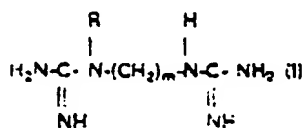
Inventors:

Prof. Dr. Karl Heinz
Wallhäusser,
Lessingstrasse 20
D-6238 Hofheim am Taunus
(DE)

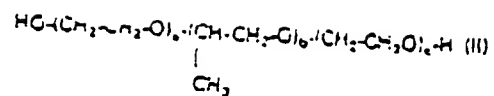
Dr. Adolf May,
Dahlienweg 5
D-6238 Hofheim am Taunus
(DE)

Dr. Hans-Walter Bücking,
In den Padenwiesen 30
D-6233 Kalkheim (Taunus)
(DE)

Microbicidal agents consisting of 10 to 40 parts by weight of the salt of an alkyl-di-guanidine of general formula I



where R is C₈-C₁₈ alkyl and m is a number from 2 to 6, and 10 to 40 parts by weight, preferably 20 to 30 parts by weight, of a block copolymer of general formula II



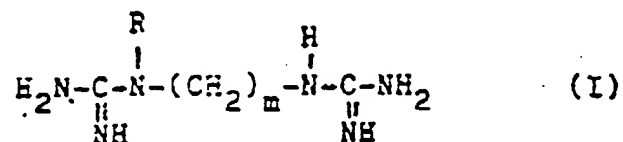
where a, b and c are integers selected so the molecular weight of the block copolymer is 1000 to 16,000, and the polyethoxyline chain constitutes 10 to 90 wt% of the total molecular weight, with the remainder being water and/or a short-chain water-soluble alcohol.

It is already known that alkyl-di-guanidinium salts have a good bactericidal and fungicidal activity (German Patent 1,249,457). However, their use is greatly limited because of their unsatisfactory solubility in water in some cases and their poor compatibility especially with hard water or saline water.

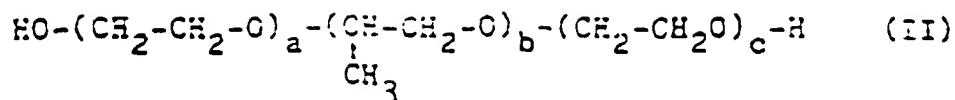
In order to improve their solubility and stability in hard water or saline water, it is already known that they can be combined with quaternary ammonium compounds or phosphonium compounds or fatty alkyldiamine salts. However, it is a disadvantage here that these emulsifiers have a negative influence on the microbicidal effect of the alkyldiguanidinium salts.

It has now been found that combinations of alkyl-di-guanidines in the form of salts with polyethoxylene-polypropoxyline block copolymers yield stable formulations with an improved microbicidal effect.

This invention thus concerns microbicidal agents consisting of 10 to 40, preferably 20 to 30, parts by weight of a salt of an alkyldiguanidine of general formula I



where R is C₈-C₁₈ alkyl and m is a number from 2 to 6, and 10 to 40, preferably 20 to 30, parts by weight of a block copolymer of general formula II



where a, b and c are integers selected so the molecular weight of the block copolymer is 1000 to 16,000, and the polyethoxylene chains constitute 10 to 90 wt% of the total molecular weight, with the remainder being water and/or a short-chain water-soluble alcohol, preferably isopropanol.

The alkyldiguanidines according to this invention can be produced by known methods, e.g., by reaction of diamines of the formula



where R and m have the meanings given above with cyanamide or S-alkylisothiourea.

The salt may be derived from monovalent and polyvalent organic or inorganic acids, e.g., sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, formic acid or hydrochloric acid. In addition, organic acids such as acetic acid and especially high molecular aliphatic carboxylic acids such as lauric acid, stearic acid, oleic acid, etc., or mixtures thereof can also be used to form the salt. Instead of uniform individual substances, mixtures of said compounds can also be used, optionally together with other microbicidal agents.

These microbicidal agents, which are produced by simply mixing the stated components, are characterized by good water solubility and good compatibility with hard water or saline water. In addition, the improved microbicidal effect in

comparison with the formulations known in the past with quaternary ammonium compounds should be emphasized in particular.

Example

The following components are mixed:

25 parts laurylpropylenediamineguanidinium monolactate
25 parts polyethoxylene-polypropoxylene block copolymer,
total molecular weight 8000, molecular weight of
the polyethoxylene part 6300
30 parts isopropanol
20 parts water

This formulation is stable under the conditions of the shaker test. It can be diluted with water in any ratio to form a clear solution.

The microbicidal effect in γ /ml was determined according to the 555 test of Fytopharmacie in Wageningen, Netherlands, where the minimum concentration is determined in γ /ml for reduction of the microbe count by 10^5 microorganisms/ml starting from 10^7 microorganisms/ml. The contact time is 5 minutes.

A commercial product consisting of the following components was also included as a comparative formulation:

25 parts laurylpropylenediamineguanidinium lactate
25 parts soybean trimethylammonium chloride
50 parts solvent and water

Determination of the bactericidal and fungicidal effect

Contact time 5 minutes

Minimum concentration for reduction by 10^5 microorganisms/ml

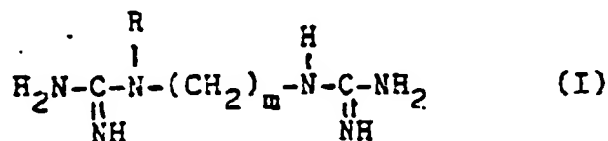
Type of microorganism	Reference product	Example according to this invention
Salm. typh.	2500 γ /ml	250 γ /ml
Ps. aerug.	about 3000 γ /ml	250 γ /ml
Strept. faec.	1500 γ /ml	500 γ /ml
Staph. aureus.	2000 γ /ml	500 γ /ml
Cand. alb.	3000 γ /ml	250 γ /ml

This table shows the improved microbicidal effects of the mixture according to this invention in comparison with a commercial product.

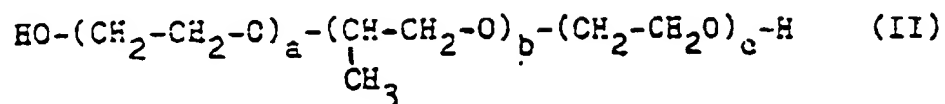
In order to achieve a reduction in microorganisms by 10^5 /ml in a contact time of 5 minutes, the concentration needed is much lower in comparison with a commercial product.

Patent claim

Microbicidal agent consisting of 10 to 40 parts by weight of the salt of an alkyldiguanidine of general formula I



where R is C₈-C₁₈ alkyl, and m is a number from 2 to 6, and 10 to 40, preferably 20 to 30, parts by weight of a block copolymer of general formula II



where a, b and c are integers selected so that the molecular weight of the block copolymer is 1000 to 16,000 and the polyethoxyline chains constitute 10 to 90 wt% of the total molecular weight, and the remainder is water and/or a short-chain water-soluble alcohol.



European
Patent Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

9
0003999
Application Number:
EP 79 10 0525

RELEVANT DOCUMENTS

Category	Characterization of the document, citing the relevant sections, if necessary	Concerns Claim No.	Classification of the application
	FR - A - 2 233 392 (I. A. BENCKISER) * Patent Claim 2; page 3, lines 2-4, 17-19; page 5, Example 3; page 8, Example 6 *	1	A 01 N 9/20 A 61 L 13/00 C 11 D 3/48
	-- FR - A - 2 161 882 (I.C.I.) * Patent Claim 1 *	1	
	-- DE - A - 1 921 358 (FLOW PHARMACEUTICALS) * Patent Claim 5; page 4, line 11 *	1	Specialized fields where search was conducted
	-- NL - A - 67 09022 (FOSFATBOLAGET) * Patent Claims 1, 2 *	1	A 01 N 9/20 A 61 L 13/00 C 11 D 3/48
	-- CENTRAL PATENTS INDEX BASIC ABSTRACTS JOURNAL, Section C. Week A01 (1/3/78) Derwent London, G.B. Summary No. 897A & JP - A - 52 136 916 (SANKEI CHEMICAL)	1	
	----		Categories of documents cited
			X: of special importance A: technological background O: unwritten publication P: intermediate literature T: theories or principles on which the invention is based E: conflicting application D: document cited in the application L: document cited for other reasons
<input checked="" type="checkbox"/>	The present search report was compiled for all patent claims.		&: member of the same patent family, corresponding document
Location of search The Hague		Concluding date of search June 19, 1979	
		Examiner NATUS	

EP 0003999
SEP 1979

150,731

721028/40 HOECHST AG	A25 C03 P34 (A97)	FARM 02.03.78 EP - 3.999	A(3-H3A, 5-H4, 8-M2, 12-W12) C(4-C3C, 10-A17, 12-A1, 12-A2). 3
02.03.78-07-808865 (19.09.79) A01n-09/20 A611-13 C11d-03/48 Water soluble microbicidal compn. - contg. alkyl-di-guanidine and polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymer			ADVANTAGES
D/S: E(DT, FR, GB, IT, NL).			The agents have good water-solubility and good compatibility with hard or salty water. They have better microbicidal (<u>bactericidal</u> , <u>fungicidal</u>) activity than known formulations of (I) with quaternary ammonium cpds.
Microbicidal agents consist of (a) 10-40 pts. wt. of a salt of an alkylidiguanidine of formula (I)			DETAILS
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{NC} - \text{NR} - (\text{CH}_2)_m - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \parallel \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \text{NH} \qquad \qquad \qquad \text{NH} \end{array} \quad (\text{I})$			Salts of (I) may be those with mono- and polybasic organic and inorganic acids, e.g. sulphuric, nitric, phosphoric, formic, hydrochloric, acetic, lauric, stearic or oleic acid. The compns. are produced by simple mixing of the salt of (I) with (II), water and alcohol.
(R is 8-18C alkyl and m is 2-6); and (b) 10-40 pts. wt. of a block polymer of formula (II)			EXAMPLE
$\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a - (\text{CHCH}_2 - \text{O})_b - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c \text{OH} \quad (\text{II})$ <p style="text-align: center;"> CH₃</p>			Laurylpropylenediamineguanidinium monolactate (25 pts.), polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymer (25 pts.; mol. wt. 8000; mol. wt. of the polyoxyethylene moiety 6300), isopropanol (30 pts.) and water (20 pts.) were mixed. The formulation was stable, and could be dild. with water in any proportion.
(where a, b and c are whole numbers so chosen that the mol. wt. of (II) is 1,000-16,000 and the polyoxyethylene chain forms 10-90% of the total mol. wt.); the remainder being water and/or a short-chain water-soluble alcohol.			The microbicidal activity of the above prepn. (Prepn. A) and of a prepn. contg. 25 pts. laurylpropylenediamine
EP---3999+			

guanidinium lactate, 25 pts. soya-trimethylammonium bromide and 50 pts. solvent/water (Prepn. B) was tested against various organisms, the value determined being the minimum concn. required to reduce cell counts from 10^7 /ml to 10^5 /ml in 5 mins. The following results were obtcd.:

Organism	Prepn. A	Prepn. B
Salm. typh.	250 γ/ml	2500 γ/ml
Ps. aerug.	250 γ/ml	ca 3000 γ/ml
Strept. faec.	500 γ/ml	1500 γ/ml
Staph. aureus	500 γ/ml	2000 γ/ml
Cand. alb.	250 γ/ml	3000 γ/ml

(6pp280).

3) ISR: FR2233392; FR2161882; DT1921358;
NL6709022; J52136916. 1 Journal Reference.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 003 999
A3

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 79100525.9

⑸ Int. Cl. 2: A 01 N 9/20

⑱ Anmeldetag: 22.02.79

A 61 L 13/00, C 11 D 3/48

⑳ Priorität: 02.03.78 DE 280885

㉑ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.09.79 Patentblatt 79/19

㉒ Veröffentlichungstag des später
veröffentlichten Recherchenberichts: 17.10.79

㉓ Benannte Vertragsstaaten:
DE FR GB IT NL

㉔ Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Zentrale Patentabteilung Postfach 80 03 29
D-6230 Frankfurt/Main 80(DE)

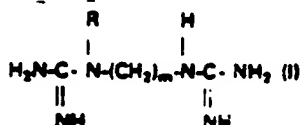
㉕ Erfinder: Wallhäuser, Karl Heinz, Prof. Dr.
Lessingstrasse 29
D-6236 Hofheim am Taunus(DE)

㉖ Erfinder: May, Adolf, Dr.
Dahlweg 8
D-6236 Hofheim am Taunus(DE)

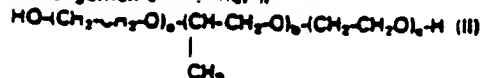
㉗ Erfinder: Böcking, Hans-Walter, Dr.
In den Padenwiesen 36
D-6233 Kelkheim (Taunus)(DE)

㉘ Mikrobiocide Mittel auf der Basis von Alkyl-di-guanidinium-Salzen.

㉙ Mikrobiocide Mittel bestehend aus 10 - 40 Gew.-Teilen
des Salzes eines Alkyl-di-guanidins der allgemeinen Formel I



wobei R C₈-C₁₈ Alkyl und m eine Zahl von 2-6 bedeutet, 10 -
40, vorzugsweise 20 - 30 Gewichtsteilen eines Blockpolymerisats
der allgemeinen Formel II



wobei a, b und c ganze Zahlen darstellen, die so gewählt
sind, daß das Molekulargewicht des Blockpolymerisats 1000
bis 16 000 beträgt und der Gewichtsanteil der Polyoxyäthy-
lenketten am Gesamt-molekulargewicht 10 - 90% ausmacht,
und der Rest ist Wasser und/oder ein kurzkettiger, wasserlös-
licher Alkohol.

- 1 -

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 78/F 042

Dr.OT/wö

Mikrobiozide Mittel auf der Basis von Alkyl-di-guanidinium-Salzen

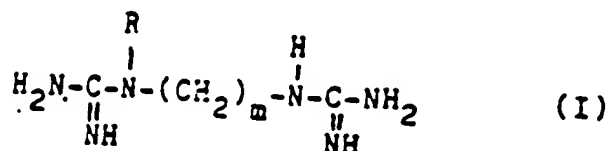
Es ist bereits bekannt, daß Alkyl-diguanidiniumsalze eine gute bakterizide und fungizide Wirkung besitzen (DE-PS 12 49 457). Wegen der teilweise unbefriedigenden Löslichkeit in Wasser und der schlechten Verträglichkeit besonders mit hartem oder kochsalzhaltigem Wasser ist ihre Einsatzmöglichkeit aber beschränkt.

Um die Löslichkeit und Stabilität in kochsalzhaltigem oder hartem Wasser zu verbessern, ist es bereits bekannt, sie mit quarternären Ammoniumverbindungen bzw. Phosphoniumverbindungen oder mit Fettalkyldiaminsalzen zu kombinieren. Es ist jedoch hierbei von Nachteil, daß die mikrobizide Wirkung der Alkyl-di-guanidinium Salze durch diese Emulgatoren negativ beeinflußt wird.

Es wurde nun gefunden, daß Kombinationen von Alkyl-di-guanidinen in Form von Salzen mit Polyoxäthylen-Polyoxpropylen-Blockpolymerisaten stabile Formulierungen mit verbesserter mikrobizider Wirkung ergeben.

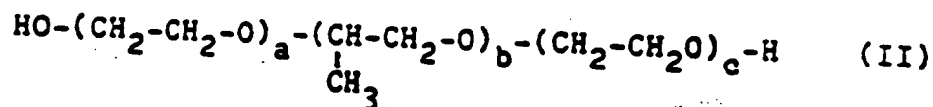
Gegenstand der Erfindung sind somit mikrobizide Mittel bestehend aus 10 - 40 vorzugsweise 20 - 30 Gewichtsteilen des Salzes eines alkyl-di-guanidins der allgemeinen Formel I.

5



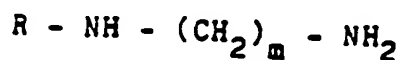
wobei R C₈-C₁₈ Alkyl und m eine Zahl von 2-6 bedeutet, 10 - 40, vorzugsweise 20 - 30 Gewichtsteilen eines Blockpolymerisats der allgemeinen Formel II

15



wobei a, b und c ganze Zahlen darstellen, die so gewählt sind, daß das Molekulargewicht des Blockpolymerisats 1000 bis 16 000 beträgt und der Gewichtsanteil der Polyoxäthylenketten am Gesamt-molekulargewicht 10 - 90 % ausmacht, und 20 der Rest ist Wasser und/oder ein kurzkettiger, wasserlöslicher Alkohol, vorzugsweise Isopropanol.

Die erfindungsgemäß verwendeten Alkyl-di-guanidine lassen sich nach an sich bekannten Verfahren, z.B. durch Reaktion 25 von Diaminen der Formel



in der R und m die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit 30 Cyanamid oder S-Alkylisothioharnstoff herstellen.

Zur Salzbildung kommen sowohl ein- und mehrwertige anorganische oder organische Säuren in Betracht, beispielsweise Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Ameisensäure 35 oder Salzsäure. Außerdem können zur Salzbildung auch organische Säuren, wie Essigsäure und vor allem höhermolekulare aliphatische Carbonsäure, wie Laurinsäure, Stearinsäure,

Stellen einheitlicher Individuen können auch Mischungen der genannten Verbindungen, gegebenenfalls auch mit anderen Microbioziden zusammen verwendet werden.

- 5 Diese mikrobioziden Mittel, die durch einfaches Vermischen der angegebenen Komponenten hergestellt werden, zeichnen sich durch eine gute Wasserlöslichkeit aus und sind gut verträglich mit hartem oder kochsalzhaltigem Wasser. Besonders hervorzuheben ist außerdem die verbesserte
- 10 mikrobiozide Wirkung im Vergleich zu den bisher bekannten Formulierungen mit quaternären Ammoniumverbindungen.

Beispiel

- 15 Die folgenden Bestandteile werden zusammengemischt:

25 Teile Laurylpropylendiaminguanidiniummonolaktat
25 Teile Polyoxäthylen-Polyoxypropylen-Blockpolymer
Molekulargewicht insgesamt 8000, Molekulargewicht des Polyoxäthylen-Anteils 6300

20 30 Teile Isopropanol
20 Teile Wasser

- 25 Diese Formulierung ist unter den Bedingungen des Schaukeltestes stabil. Sie läßt sich mit Wasser in jedem Verhältnis klar löslich weiterverdünnen.

Die mikrobiozide Wirkung in γ /ml wurde nach dem 555-Test der Fytopharmacie in Wageningen/Niederlande durchgeführt.

30 Hierbei wird die Mindestkonzentration in γ /ml für die Reduzierung um 10^5 Keime/ml, ausgehend von 10^7 Keime/ml festgestellt. Die Kontaktzeit beträgt dabei 5 Minuten.

- Als Vergleichsformulierung wurde ein Handelsprodukt in die
- 35 Untersuchung miteinbezogen, das aus folgenden Komponenten besteht:

25 Teile Laurylpropylendiaminguanidiniumlactat
 25 Teile Sojatri-methylammoniumchlorid
 50 Teile Lösemittel und Wasser

5 Bestimmung der bakteriziden und fungiziden Wirkung

Kontaktzeit 5 Minuten

Mindestkonzentration für die Reduzierung um 10^5 Keime/ml:

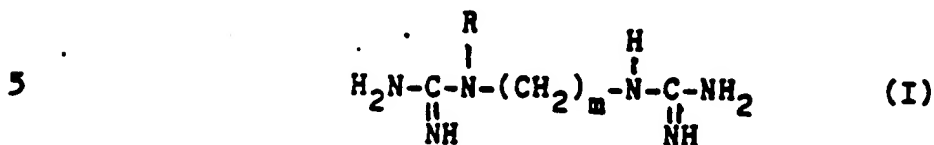
Keimart	Vergleichsprodukt	Beispiel
		erfindungsgemäß
Salm. Typh.	2500 γ /ml	250 γ /ml
Ps. aerug.	ca. 3000 γ /ml	250 γ /ml
Strept. Faec.	1500 γ /ml	500 γ /ml
15 Staph. aureus.	2000 γ /ml	500 γ /ml
Cand. alb.	3000 γ /ml	250 γ /ml

20 Aus der Tabelle sind die verbesserten mikrobioziden Effekte der erfindungsgemäßen Mischung im Vergleich zu einem Handelsprodukt ersichtlich.

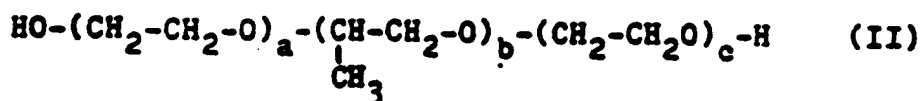
Um eine Keimreduzierung um 10^5 Keime/ml bei einer Kontaktzeit von 5 Minuten zu erreichen, benötigt man im Vergleich zum handelsüblichen Produkt wesentlich geringere Einsatzkonzentrationen.

Patentanspruch:

Mikrobiozide Mittel bestehend aus 10 - 40 Gew.-Teilen des Salzes eines Alkyl-di-guanidins der allgemeinen Formel I



wobei R C₈-C₁₈ Alkyl und m eine Zahl von 2-6 bedeutet, 10 - 40, vorzugsweise 20 - 30 Gewichtsteilen eines Blockpolymerisats der allgemeinen Formel II



15 wobei a, b und c ganze Zahlen darstellen, die so gewählt sind, daß das Molekulargewicht des Blockpolymerisats 1000 bis 16 000 beträgt und der Gewichtsanteil der Polyocyäthylenketten am Gesamtmolekulargewicht 10 - 90 % ausmacht, und der Rest ist Wasser und/oder ein kurzkettiger, wasserlöslicher Alkohol.

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			Klassifikation der Anmeldung (Incl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<u>FR - A - 2 233 392</u> (I.A. BENCKISEN) * Patentanspruch 2; Seite 3, Zeilen 2-4, 17-19; Seite 5, Beispiel 3; Seite 8, Beispiel 6 *	1	A 01 N 9/20 A 61 L 13/00 C 11 D 3/48
	-- <u>FR - A - 2 161 882</u> (I.C.I.) * Patentanspruch 1 *	1	
	-- <u>DE - A - 1 921 358</u> (FLOW PHARMA-CEUTICALS) * Patentanspruch 5; Seite 4, Zeile 11 *	1	RESEARCHIERTE SACHGEBIETE (Incl.) A 01 N 9/20 A 61 L 13/00 C 11 D 3/48
	-- <u>NL - A - 67 09022</u> (FOSFATBOLAGET) * Patentansprüche 1,2 *	1	
	-- CENTRAL PATENTS INDEX BASIC ABSTRACTS JOURNAL, Section C. Week A01 (1/3/78) Derwent London, G.B. Zusammenfassung Nr. 897A & JP - A - 52 136 916 (SANKEI CHEMICAL)	1	KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischeninteressur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung Q: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort Den Haag	Abschlußdatum der Recherche 19-06-1979	Prüfer NATUS	